

The Role of Bee Venom in Controlling Albino Rats Fetal Morphometric and Morphological Changes by Carbimazole Induced Hypothyroidism

Abu Gabal H*, Moamena M and Al Moalla H****

* College of Science and Humanity Studies, Salman Bin Abdul Aziz University.

**College of Science, Princess Nora Bent Abdul Rahman University.

Aim of the work. The present study was planned to investigate the role played by Bee venom in improving the morphometric and morphological changes induced by carbimazole in pregnant albino rats and their embryos.

Materials and method .A total number of 60 mature virgin female and 30 male *Wistar wistar* albino rats (for fertilization) were used in this study. Pregnancy was ascertained by vaginal smears. The experimental animals were divided into the following groups:

I- (Normal group): in this group the pregnant rats were injected intraperitoneally by distilled water (The solvent of both carbimazole and bee venom) by dose 1ml/200g. body weight, from day 1 to day 18 of gestation.

II- The group of treated animals: this group was divided into 3 subgroups:

1- The carbimazole group: this group was divided into 2 subgroups, the pregnant rats were orally injected at a dose 2 and 3mg /200g. body weight, daily from day 1 to day 18 of gestation.

2- The Bee venom group: the pregnant rats were intraperitoneally injected with a dose 0.6 mg/200g. body weight on days 2,3,4,7,8,9,10,11,12,15 and 16 of gestation.

3- The treatment group: the pregnant rats were intraperitoneally injected with Bee venom at a dose 0.6 mg/200g. body weight 1 hour after the intraperitoneally injection by the 2 doses of carbimazole (2 and 3mg /200g. body weight). The days of injection for both treatments (Bee venom and carbimazole) were as mentioned before.

Results. The results of the present study showed that carbimazole treatment with its 2 doses induced highly significant increase in the body weights of pregnant rats, highly significant reduction of the uterus weight with shortness of the horns as well as unequal distribution of the embryos between them, increased number of the resorbed fetuses when comparing with the control group, Bee venom injection revealed improvement of these changes. The orally injection of the 2 doses of carbimazole resulted in very highly decrease in fetuses body weights and lengths; however Bee venom induced obvious improvement as compared with the carbimazole effects. Orally injection of carbimazole at the dose 3mg /200g body weight showed increased fetal mortality rate as compared with the control group; however, intraperitoneally injection of Bee venom resulted in improvement in the rate of live fetuses and never of dead ones was observed after Bee venom treatment. The 2 doses of carbimazole induced lots of malformations of embryos such as variations in the size of embryos of the same mother, the embryos exhibited fragile skin, sub dermal blood coagulation beside edema in different regions of the fetal body, as well as malformations of the regions of the eye resembled in exophthalmos and rostrum region such as cleft lips, beside clubbed fore and hind limbs, kyphosis of the body of the embryos, exencephaly. Bee venom treatment resulted in control of the changes induced by carbimazole injection. The fetuses were resembled to those of the control group.

Conclusion: It is clear that bee venom plays an important role in controlling the morphometric and morphological changes in fetuses of albino rats suffering from hypothyroidism induced by carbimazole.

Key words: Carbimazole, Thyroid gland, Bee venom. Pregnant Rats, fetuses.

دور سم النحل في التحكم في التغيرات القياسية والظاهرية في أجنة الجرذان البيضاء المعرضة لتنشيط نشاط الغدة الدرقية المستحث بالكاربامازول

هناء أبو جبل *، مها مؤمنة**، حنان الحربي**

*كلية العلوم والدراسات الإنسانية بالخرج، قسم الأحياء، جامعة سلمان بن عبد العزيز

**كلية العلوم، قسم الأحياء، جامعة الأميرة نورة بنت عبد الرحمن

الملخص

الهدف من البحث: استهدف هذا البحث دراسة دور سم النحل في التحكم في التغيرات القياسية والظاهرية التي يحدثها تنشيط نشاط الغدة الدرقية المستحث بالكاربامازول في أجنة الجرذان البيضاء. **المواد والطرق:** استخدمت في هذه الدراسة عدد 60 من إناث الجرذان البيضاء العذاري Female Albino Rats من جنس Wistar wistar و 30 من الذكور Male Albino Rats (من أجل التزاوج)، ولقد تم التأكد من الحمل بإجراء المسحة المهبلية، وتم تقسيم حيوانات التجارب إلى مجموعتين رئيسيتين: أولاً – المجموعة التجريبية الضابطة والتي تم حقنها بالمادة المذيبة (الماء المقطر) لسم النحل وعقار الكاربامازول في التجويف البريتوني بمقدار 1 مل/200 جم من وزن الجسم من اليوم الأول وحتى اليوم الثامن عشر من الحمل، أما المجموعة الثانية فهي مجموعة الحيوانات المعاملة والتي قسمت إلى ثلاث مجموعات وهي المجموعة المعاملة بعقار الكاربامازول وفي هذه المجموعة أعطيت الجرذان الحوامل جرعتين 200 جم/2 مجم و 300 جم/3 مجم من وزن الجسم عن طريق الفم، أما المجموعة الثانية من الحيوانات المعاملة هي المجموعة المعاملة بسم النحل بجرعة 0.6 مجم/200 جم من وزن الجسم في التجويف البريتوني في الأيام 2,3,4,7,8,9,10,11,12,15,16 من الحمل حيث كانت هناك أيام ليس فيها حقن، أما المجموعة الثالثة فهي مجموعة العلاج والتي عولجت فيها الحيوانات بسم النحل بعد ساعة من الحقن بالكاربامازول في الأيام المحددة كما هو موضح مسبقاً. **نتائج البحث:** لقد أوضحت نتائج الدراسات القياسية والظاهرية أن الحقن بالكاربامازول بجرعته تسبب في حدوث نقص معنوي عالي جداً ($P < 0.001$) في معدل أوزان وأطوال الأجنة مقارنة بالمجموعة الطبيعية، وأدت المعالجة بسم النحل بعد الحقن بالكاربامازول إلى حدوث تحسن واضح في معدلها مقارنة بالمجموعتين المعاملتين بالكاربامازول فقط، كما لوحظ من خلال نتائج الدراسة الحالية أن المعاملة بالكاربامازول بجرعة 3 مجم/200 جم من وزن الجسم أدت إلى زيادة معدل الوفيات في الأجنة مقارنة بالمجموعة الطبيعية بينما أدت المعالجة بسم النحل إلى تحسن في معدل عدد الأجنة الحية حيث لم تسجل أي حالة وفاة بعد المعالجة بسم النحل، وبدراسة تأثير عقار الكاربامازول بجرعته على الشكل الظاهري للأجنة لوحظ حدوث العديد من التشوهات الخارجية في الأجنة كما اتضح اختلاف حجم الأجنة في الأم الواحدة، بينما لوحظ أن المعالجة بسم النحل حدثت من التشوهات التي سببها عقار الكاربامازول، كما أوضحت نتائج الدراسات التي أجريت على الأمهات الحوامل أن حقن الجرذان الحوامل بعقار الكاربامازول بجرعته أسفر عن زيادة معنوية عالية جداً ($P < 0.001$) في متوسط أوزان الجرذان الحوامل وحدث نقص معنوي عالي جداً ($P < 0.001$) في وزن الرحم بالأجنة في الجرذان الحوامل، وعدم تساوي قرني الرحم في الطول واختلاف توزيع الأجنة بهما إضافة إلى ظهور العديد من بقايا الأجنة بهما مقارنة بالمجموعة الطبيعية، وبعد العلاج بسم النحل حدث تحسن واضح وملحوظ لهذه التغيرات.

المقدمة

من الحمل، ويبدأ إنتاج المادة الغروية داخلها في الحويصلات بين الأسبوع العاشر والثاني عشر من الحمل، كما تبدأ الغدة في أداء وظائفها بعد الشهر الثالث (5).

قد يحدث أثناء الحمل ارتفاع زائد في نشاط الغدة الدرقية وذلك بسبب متطلبات الأيض وزيادة هرمون الثيروكسين Thyroxine (T_4) المصحوب بزيادة في هرمون الإستروجين Estrogen وزيادة في معدل هرمون الثيروكسين المرتبط بالجلوبيولين (TBG) Thyroxine Binding Globulin (6&7).

وقد أوضحت الدراسات أن التغير في نشاط الغدة الدرقية في الأم الحامل سواء بالنقص أو الزيادة يؤدي إلى حدوث الإجهاض بالإضافة إلى تشوهات الأجنة ومنها تلف

الغدة الدرقية واحدة من الغدد الصماء الهامة في الجسم، وبالرغم من أنها غير أساسية للحياة إلا أن هرموناتها لها تأثير وظيفي وكيموحيوي Biochemical Effect على معظم أجزاء الجسم، كما أن الوظائف الطبيعية لهرموناتها مهمة لأداء الوظائف التناسلية في الذكور والإناث حيث أن لها دوراً في النضج الجنسي بالإضافة إلى أن أمراض الغدة الدرقية أكثر شيوعاً في الإناث عن الذكور (1&2). كما أن نقص هرموناتها في النساء والأطفال يؤدي إلى أضرار كبيرة في الخصوبة (3&4).

وترجع أهمية الغدة الدرقية إلى أنها الغدة الصماء الأولى التي تتكون في جنين الإنسان ما بين الأسبوع الثالث والرابع

الجهاز العصبي (7,8,9) ، تشقق الحلق Cleft Palate ، الشفة العليا (الشفاه الأرنبية) Cleft Lip وزيادة عدد الأصابع Poly Dactyly إضافة إلى ولادة أطفال يعانون من مشاكل في القلب (10&11) .

لقد بين الباحثون الدور الخطير الذي تلعبه الأدوية التي تعطى لمدة طويلة لعلاج زيادة هرمونات الغدة الدرقية في التغيرات التي تحدث في الأم الحامل وأجنيتها (13&14) ، ومن هذه الأدوية عقار الكاربيمازول (CA) Carbimazole وهو يستخدم في علاج زيادة نشاط الغدة الدرقية أثناء الحمل أو كعلاج قبل استئصال الغدة الدرقية أو في حالة الإفرازات السامة للغدة ، وقد وجد الباحثون أن هذا الدواء يؤدي إلى نقص هرمونات الغدة الدرقية وله أضرار جسيمة على الجهاز الهضمي للأجنة (13&14) ، وأن له أضراراً جانبية خطيرة على الحمل والرضاعة (15,16,17) .

على الرغم من دخولنا الألفية الثالثة إلا أن الكثيرين يتطلعون للعودة إلى الماضي للبحث عن طرق علاج بديلة ، ويعد العلاج بسم النحل Apiotherapy من العلاجات القديمة التي لا تزال تستخدم حديثاً حيث يستعمل العلاج بسم النحل في الحالات المرضية عندما تفشل الوسائل الطبية الأخرى في علاجها (18) ، حيث ثبت أن له دوراً فعالاً في علاج بعض الأمراض التي تلازم مرض الإيدز (19) وعلاج أنواع متعددة من أمراض السرطان الثدي Breast Cancer (20&21) ومنها سرطان الثدي (22&23) .

وثبت أن سم النحل له فاعلية كبيرة جداً في تعديل التغيرات في أغشية الخلايا (24&25) . كما أثبت (26) أن سم النحل علاج فعال في حالة ندرة اللبن (نقص إفراز الحليب) Oligogalactia بعد الولادة كما يلعب أيضاً دوراً إيجابياً في ضبط التغيرات الوظيفية الناتجة عن تناول الأمهات لبعض العقاقير أثناء الحمل (27) . وتهدف الدراسة الحالية إلى معرفة الدور الذي يلعبه سم النحل في التحكم في التغيرات القياسية والظاهرية التي يحدثها تثبيط نشاط الغدة الدرقية المستحث بالكاربيمازول في أجنة الجرذان البيضاء .

المواد والطرق:

استخدمت في هذه الدراسة إناث الجرذان البيضاء Albino Rats من جنس *Wistar wistar* ، تتراوح أوزانها من 180-200 جرام وبلغ عددها 60 من إناث الجرذان العذاري وعدد 30 جرد ذكر بالغ من أجل التزاوج وتم توزيع الحيوانات في أقفاص خاصة مزودة برضاعات لشرب الماء في غرفة متجددة التهوية تخضع للعوامل الطبيعية من رطوبة (34%) وضوء وحرارة (25±2) ، وقدم للحيوانات الغذاء المناسب وهو علف حيوانات التجارب (مكعب 472

من إنتاج مصنع اراسكو للأعلاف ، كما استخدم عقار الكاربيمازول لمعاملة حيوانات التجارب بجرعتين مقدارهما 2مجم/200جم من وزن الجسم عن طريق الفم كمحلول مائي (6) ، أما المادة المعالجة وهي سم النحل من نوع *Apis Mellifera* والذي يعتبر أفضل أنواع سم النحل (28) من إنتاج شركة Sigma الأمريكية وهو عبارة عن بودرة تم إذابة كل 1مجم منها في 1مل من الماء المقطر (29) ويتم الحقن داخل التجويف البريتوني بجرعة مقدارها 0.6مجم/200جم من وزن الجسم (30) ويتم تحديد الدورة الشبقية قبل التلقيح عن طريق عمل مسحة مهبلية Vaginal Smear ويتم وضع كل إثنان من الإناث في المرحلة قبل الشبقية مع ذكر في أقفاص التربية طوال الليل وفي الصباح يتم عمل المسحة المهبلية ويستدل على حدوث التلقيح بظهور الحيوانات المنوية ويتم حساب بداية الحمل ، وفي جميع المجموعات يتم عمل دراسات قياسية على أوزان الأمهات الحوامل حيث يتم قياس أوزان الأمهات قبل التزاوج وفي اليوم العاشر من الحمل واليوم السابع عشر من الحمل كما يتم تحديد موعد الولادة بترك بعض الأمهات من كل مجموعة حتى موعد الولادة من أجل دراسة تأثير المادة المعاملة على فترة الحمل، أما ما يتعلق بالأجنة فقد تم تعيين نسبة الوفيات والأجنة الممتصة والمشوهة وتم حساب وزن الجسم باستخدام ميزان (Mettler, AC 100(0.001-100gm) كما تم حساب متوسط طول الجسم وذلك باستخدام مسطرة مدرجة ودراسة الشكل الظاهري للأجنة كما تم فحص الأجنة المشوهة فحصاً دقيقاً وتصويرها .

النتائج:

لقد أوضحت نتائج الدراسات التي أجريت على الأمهات الحوامل أن معاملة الأمهات الحوامل بعقار الكاربيمازول بجرعته إلى حدوث زيادة معنوية عالية جداً ($P < 0.001$) في متوسط أوزان الأمهات الحوامل مقارنةً بالمجموعة الطبيعية بينما أظهرت المجموعة المعاملة بسم النحل فقط انخفاضاً معنوياً ($P < 0.05$) مقارنةً بالمجموعة الطبيعية ، كما حدث في المجموعة المعالجة بسم النحل بعد الحقن بجرعة من الكاربيمازول مقدارها 2مجم/200جم من وزن الجسم انخفاض معنوي عالي ($P < 0.01$) مقارنةً بالمجموعة الطبيعية ، أما المجموعة المعالجة بسم النحل بعد الحقن بجرعة من الكاربيمازول مقدارها 3مجم/200جم من وزن الجسم فقد أظهرت انخفاضاً معنوياً عالي جداً ($P < 0.001$) مقارنةً بالمجموعة الطبيعية بينما أدت المعالجة بسم النحل بعد الحقن بعقار الكاربيمازول بجرعته على التوالي إلى حدوث تحسن بارز وملحوظ في متوسط أوزان الأمهات الحوامل حيث حدث فيهما انخفاض معنوي عالي جداً ($P < 0.001$) مقارنةً بالمجموعتين المعاملتين بنفس الجرعة من الكاربيمازول فقط كما يتضح من جدول (1) والشكل البياني (1)، كما أشارت

المناقشة:

تشير نتائج الدراسة الحالية أن تثبيط هرمونات الغدة الدرقية عن طريق المعاملة بعقار الكارببمازول طيلة فترة الحمل أدى إلى زيادة في معدل أوزان الجرذان الحوامل في كلا المجموعتين اللتين تم حقنهما بالكارببمازول مقارنة بالمجموعة الطبيعية، وتتفق نتائج الدراسة الحالية مع ما ذكره (31) من أن حقن الجرذان الحوامل بالكارببمازول ينتج عنه زيادة في أوزان الجرذان، كما يؤيد ذلك (32 و 33) حيث أكدوا أن تثبيط نشاط الغدة الدرقية من أسباب زيادة الوزن نتيجة نقص التحكم في وظيفة الغدة الدرقية عند العلاج البديل، كما أوضح (31) أن حقن الجرذان الحوامل بالكارببمازول أثناء فترة الحمل يؤدي إلى زيادة في معدل أوزانها نتيجة زيادة مستوى الدهون في الأنسجة، واتضح ذلك من خلال صبغ الأنسجة بصبغة أسود سودان التي أوضحت المستوى العالي للدهون، كما قد يكون بطئ عمليات الأيض سبباً في زيادة الوزن ويؤيد ذلك ما أوضحه (32 و 34) ولقد أوضحوا أن نقص إفراز هرمونات الغدة الدرقية يؤدي إلى نقص معدل التمثيل الأساسي في الجسم حيث أن هرمونات الغدة الدرقية تلعب دوراً هاماً في هدم الجلوكوز في الميتوكوندريا في معظم خلايا الجسم ، ويؤكد ذلك (33) حيث اتضح لهم من خلال تقرير لحالة مرضية أن القصور الدرقي يؤدي إلى انخفاض معدل التمثيل الأساسي في الجسم ، وقد أدى حقن الجرذان الحوامل بسم النحل بعد الحقن بالكارببمازول بجرعته إلى عودة معدل وزن الجسم للجرذان الحوامل إلى مستواه الطبيعي مقارنة بالمجموعة الطبيعية والمجموعتين المعاملتين بالكارببمازول بجرعته.

اتضح من خلال نتائج الدراسة الحالية أن تثبيط نشاط الغدة الدرقية عن طريق معاملة الجرذان الحوامل بالكارببمازول بجرعته قد تسبب في انخفاض واضح في معدل أوزان الرحم بالأجنة وعدم تساوي قرني الرحم مع عدم تساوي توزيع الأجنة بهما حيث ظهر أحدهما أقصر من الآخر كما ظهر العديد من الأجسام الممتصة وبقياء الأجنة بها.

واتفق (35) مع النتائج الحالية حيث ذكروا أن إصابة النساء بالقصور الدرقي يتسبب في تغيرات عديدة في تركيب الرحم والذي يؤدي بدوره إلى صعوبة نمو الأجنة في الرحم ، وقد

النتائج أن معاملة الجرذان الحوامل بعقار الكارببمازول بجرعته طيلة فترة الحمل أدت إلى حدوث نقص معنوي عالي جداً ($P < 0.001$) في متوسط وزن الرحم بالأجنة مقارنة بالمجموعة الطبيعية ، بينما أدت المعالجة بسم النحل بعد الحقن بالكارببمازول بجرعته إلى حدوث تحسن ملحوظ في متوسط وزن الرحم بالأجنة حيث ظهر فيهما ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) مقارنة بالمجموعتين المعاملتين بنفس الجرعة من الكارببمازول فقط كما يتضح من الجدول (2) والشكل البياني (2) ، وبفحص الشكل الخارجي للرحم في اليوم 19 من الحمل في المجموعات المختلفة لوحظ في المجموعة الطبيعية (وهي المجموعة الضابطة التي تم حقن الجرذان فيها بالماء المقطر) تساوي قرني الرحم في الطول وكذلك توزيع الأجنة بهما بينما أدت معاملة الجرذان الحوامل بعقار الكارببمازول بجرعته طيلة فترة الحمل إلى عدم تساوي قرني الرحم وتوزيع الأجنة بهما حيث ظهر أحدهما أقصر من الآخر كما ظهر العديد من الأجسام الممتصة وبقياء الأجنة بينما ظهر الشكل الخارجي للرحم مشابه للمجموعة الطبيعية في مجموعة الحيوانات المعاملة بسم النحل كما أدت المعالجة بسم النحل بعد الحقن بعقار الكارببمازول بجرعته إلى تحسين الشكل الخارجي للرحم حيث ظهر مشابه للمجموعة الطبيعية ويتضح ذلك من الصور (1-8) ، كما أظهرت نتائج البحث أن الحقن بالكارببمازول بجرعته تسبب في حدوث نقص معنوي عالي جداً في معدل أوزان وأطوال الأجنة مقارنة بالمجموعة الطبيعية ، وأدت المعالجة بسم النحل بعد الحقن بالكارببمازول إلى حدوث تحسن واضح في معدلها مقارنة بالمجموعتين المعاملتين بالكارببمازول فقط كما يتضح من الجداول (3 و 4) والأشكال البيانية (3 و 4) ، كما لوحظ من خلال نتائج البحث الحالية أن المعاملة بالكارببمازول بجرعة 3 مجم/ 200 جم من وزن الجسم أدت إلى زيادة معدل الوفيات في الأجنة مقارنة بالمجموعة الطبيعية بينما أدت المعالجة بسم النحل إلى تحسن معدل عدد الأجنة الحية حيث لم تسجل أي حالة وفاة بعد المعالجة بسم النحل ، وبدراسة تأثير عقار الكارببمازول بجرعته على الشكل الظاهري للأجنة لوحظ حدوث العديد من التشوهات الخارجية في الأجنة حيث اتضح اختلاف حجم الأجنة في الأم الواحدة ، كما أصبح الجلد رقيقاً وشفافاً ، كما ظهرت العديد من الجلطات الدموية تحت الجلد وظهر استسقاء في أجزاء الجسم المختلفة بالإضافة إلى جحوظ العينين وتشوه في منطقة الفم (البوز) تمثلت في ظهور الشفة الأرنبية وتشوه الأطراف الأمامية والخلفية ، و ظهر تقوس في أجسام بعض الأجنة وبروز أجزاء من المخ خارج الجمجمة ، بينما لوحظ أن المعالجة بسم النحل حدثت من التشوهات التي سببها عقار الكارببمازول حيث ظهرت الأجنة مشابهة للشكل الطبيعي ويتضح جميع ذلك من الصور (9-18).

برهنت (6) أن تثبيط نشاط الغدة الدرقية في الجرذان الحوامل بالكاربامازول تسبب في ضمور أو قصر أحد أو كلا قرني الرحم وعدم تساوي توزيع الأجنة بهما وظهور العديد من الأجسام الممتصة بهما، ولقد بررت ذلك بوجود تأثير مباشر للقصور الدرقي على حدوث الاضطرابات المبيضية والتي تؤثر بدورها على وزن الرحم وتركيبه ونمو الأجنة فيه كما أن له تأثير على إنتاج الهرمونات التناسلية، ولقد كانت نتائج العلاج بسم النحل معنوية في عودة وزن الرحم إلى المعدل الطبيعي وظهور الرحم مشابهاً للطبيعي وذلك عند المقارنة بالمجموعة الطبيعية والمجموعتين المعاملتين بالكاربامازول.

تشير نتائج الدراسة الحالية إلى أن تثبيط نشاط الغدة الدرقية عن طريقة معاملة الجرذان الحوامل بالكاربامازول أدى إلى حدوث نقص معنوي عالي جداً في معدل نمو و أعداد الأجنة مقارنة بالمجموعة الطبيعية، ويتفق (36 و 37) مع نتائج الدراسة الحالية والذين وجدوا أن معالجة الأم الحامل بعقار الكاربامازول أثناء الحمل يؤدي إلى ولادة أطفال يعانون من نقص في الوزن عن المعدل الطبيعي، وأكد بعض الباحثين من خلال العديد من التقارير الطبية أن علاج الأمهات الحوامل بالكاربامازول أثناء الحمل تسبب في تأخر نمو الأجنة والمواليد وانخفاض أوزان الأجنة وإعاقة النمو داخل الرحم (37) وأضاف (38) أن النقص في مستوى هرمونات الغدة الدرقية يتسبب في فقدان حاسة السمع وقد بررا ذلك بأن هذا النقص يؤدي إلى انخفاض معدل التمثيل في الجسم والذي يؤثر بدوره على حاسة السمع ومما يؤكد ذلك هو تحسن حاسة السمع بعد علاج النقص في مستوى هرمونات الغدة الدرقية وتحسن معدل التمثيل في الجسم، وتتفق نتائج (6) مع تلك في الدراسة الحالية حيث أثبتت أن علاج الجرذان الحوامل بالكاربامازول تسبب في تأخر نمو الأجنة من حيث أوزان وأطوال الأجنة ونقص أعداد الأجنة عن المعدل الطبيعي، ولاحظ (39) أن معاملة الجرذان الحوامل بالكاربامازول تؤدي إلى انخفاض معدل أطوال الأجنة عن المعدل الطبيعي نتيجة قصر عظمتي الزند والقصبية، ومن المحتمل أن سبب نقص معدل النمو عن الطبيعي في أجنة الجرذان الحوامل والتي تم تثبيط هرموناتها عن طريق معاملة بعقار الكاربامازول هو نقص معدل

هرمون الثيروكسين الذي يصل إلى الجنين من الأم عبر المشيمة (40 و 41)، كما يتفق مع ذلك (42) والذين أوضحوا أن الجنين أثناء حياته داخل الرحم يعتمد كلياً على ما يصل إليه من الأم عبر المشيمة من مواد غذائية ومواد أيضية ومنها هرمونات الغدة الدرقية والتي يعتمد عليها الجنين لكي ينمو بشكل طبيعي وهذه الهرمونات يحتاج إليها الجنين خلال الفترة الأولى من الحمل ويجب أن يزود بها من الأم لأنها لا تفرز من الجنين في هذه الفترة وأضاف الباحثون بأنه أثناء فترتي تكوين الأعضاء واكتمال الجنين سوف يعتمد الجنين على ما ينتقل إليه من الأم وما يفرزه الجنين نفسه ولكنه غالباً يعتمد على ما يأتيه من الأم، وقد أدى حقن الأمهات الحوامل بسم النحل بعد المعاملة بالكاربامازول بجرعته إلى تعديل النقص الحاصل في معدل أعداد الأجنة ومعدل نمو الأجنة مقارنة بالمجموعة الطبيعية والمجموعتين المعاملتين بالكاربامازول بجرعته.

تشير نتائج الدراسة الحالية إلى أن حقن الجرذان الحوامل بالكاربامازول بجرعته أثناء فترة الحمل أدى إلى حدوث العديد من التشوهات في الأجنة مقارنة بالمجموعة الطبيعية، حيث ظهرت الأجنة تعاني من جلطات دموية في منطقة الرأس والأطراف والبطن، كما ظهر الجلد رقيقاً واكتسب لوناً باهتاً وظهر استسقاء في أجزاء الجسم المختلفة، كما ظهر جحوظ في العينين وتشوه منطقة الفم وتشوه في الأطراف الأمامية والخلفية وظهور الشفة الأرنبية في بعض الأجنة وتقوس في أجسام بعض الأجنة وبروز في المخ، ويؤيد نتائج الدراسة الحالية (36) والذي أوضح أن علاج الأمهات الحوامل بالكاربامازول تسبب في العديد من تشوهات الأجنة ومنها تشقق الشفاة، زيادة عدد الأصابع، تشوهات الأذن، تشوه في حلقات الأذن، تضخم في الرأس، صغر حجم الأنف والفم، وجود فتحتا شرج، اختفاء المخ في بعض الأجنة وبروز في البعض الآخر وحدث خلل في الجهاز العصبي، ويتفق معنا (43) والذين أثبتوا أن علاج الأمهات الحوامل بالكاربامازول يتسبب في حدوث العديد من التشوهات الخلقية في الأجنة ومنها تلف جدار البطن حيث يؤدي إلى الفتق السري وبروز الأحشاء خارج الجسم، كما يؤيد ذلك (44) حيث أكد الباحثون أن تعاطي الأمهات الحوامل لعقار الكاربامازول أثناء الحمل يؤدي إلى

حدوث العديد من التشوهات للأجنة فقد لاحظ الباحثون تشوهات في الأذن مع فقدان لحاسة السمع وتشوهات في الأنف ، تشوه الأصابع إضافةً إلى تغير ملامح الوجه عن الشكل الطبيعي له، واستنتج عدد من الباحثين أن علاج الأمهات الحوامل بالكاربيمازول يؤدي إلى حدوث خلل في ملونات الجلد وتلفه وظهور البقع عليه في الأجنة (38و45و46و47) .

كما أوضح عدد من الباحثين أن القصور الدريقي يسبب نقص في معدل نمو المخ في بعض الأجنة وضموره في البعض الآخر وهذا يمكن أن يحدث في الفترة الأولى من الحمل وفترة تكوين الأعضاء (41و48و49) ، هذا وقد برر (41) ما سبق بنقص ما يصل إلى المخ من هرمون T_4 ، وأكد (48) أن اضطراب مستوى هرمونات الغدة الدرقية يؤدي إلى خلل في عمليات الأيض في المخ والتي تتدخل بها الخلايا النجمية Astrocyte الموجودة في النسيج الضام كما أنها تلعب دوراً هاماً في تحويل هرمون T_4 إلى T_3 ونقل T_4 من الدم إلى أنسجة المخ ، كما أثبت بعض الباحثين أن العلاج بالكاربيمازول يتسبب في حدوث خلل في إنتاج البروثرومبين وزيادة إنتاجه مما يتسبب في حدوث الجلطات الدموية (50و51) ، كما يؤكد (52) أن المعاملة بالميركازول Mercazole أدت إلى زيادة معدل الطفرات في الخلايا الجسمية في الجرذان الحوامل والنسل الناتج ، وبررت (6) حدوث تشوهات الأجنة نتيجة معاملة الجرذان الحوامل بالكاربيمازول إلى العدد المتزايد من الخلايا الميتة خلال الفترة الحساسة لنمو الجنين ، داخل الرحم وهي فترة تكوين الأعضاء ، وقد أدى حقن الأمهات الحوامل بسم النحل بعد الحقن بالكاربيمازول بجرعته إلى الحد من التشوهات التي أحدثها تثبيط نشاط الغدة الدرقية بالكاربيمازول مقارنة بالمجموعة الطبيعية والمجموعتان المعاملتان بالكاربيمازول بجرعته.

كما أثبتت نتائج الدراسة الحالية الدور الكبير والفعال الذي يلعبه سم النحل في تعديل التغيرات السلبية التي تسبب بها تثبيط نشاط الغدة الدرقية عن طريق استخدام عقار الكاربيمازول فكان أثر العلاج به واضحاً سواء كان ذلك في التحكم في

التغيرات الوظيفية أو التغيرات في التركيب النسيجي ومن ثم دوره الكبير في الحفاظ على الشكل الظاهري لأجنة الأمهات المعالجة به كما هو في المجموعة الطبيعية، ويتفق مع نتائج الدراسة الحالية في الدور الذي يلعبه سم النحل كعلاج بديل يستخدم من قبل بعض الباحثين حيث أكد (31و18) أن سم النحل ليس له أي آثار جانبية على جميع أجهزة الجسم سواء الجهاز الهضمي أو الجهاز التنفسي أو الجهاز العصبي أو الجهاز الدوري وأنه يعتبر علاج بديل، كما أن لسم النحل فاعلية كبيرة جداً في تعديل التغيرات في أغشية الخلايا (25و26) ، وقد برر (24) الدور الذي يلعبه سم النحل في تعديل التغيرات في أغشية الخلايا بتعديل تفاعلات البروتينات الدهنية التي تدخل في تكوين هذه الأغشية وذلك لوجود مادة الميليتين في تركيبه، أما الباحثان (25) فقد عزا تعديل تفاعلات البروتينات الدهنية إلى وجود إنزيم الفوسفوليباز في تركيب سم النحل، كما ذكر (18) أن علاج سم النحل للالتهابات يرجع إلى احتوائه على مادة الميليتين والتي تعتبر الأكثر تركيزاً في سم النحل ولها من الفعالية ضد الالتهابات ما يقدر بـ 100 مرة ضعف فعالية مادة هايدروكورتيزول Hydrocortisol وأضاف الباحث أن سم النحل يلعب دوراً فعالاً في التخفيف من حدة أمراض الأنسجة الضامة مثل مرض تصلب أو تيبس طبقات الجلد وأمراض تليف العضلات (53و54) وقد برر ذلك بأن سم النحل يعمل على تحفيز الفص الأمامي من الغدة النخامية للغدة الكظرية عن طريق إفراز الهرمون المنظم لقشرة الغدة الكظرية (ACTH) Adreno — Cortico Tropic Hormone ويطلق عليه كورتيكوتروبين Corticotropin والذي ينظم نشاط قشرة الغدة الكظرية لإفراز هرموناتها ومن أهمها الكورتيزون الذي يلعب دوراً هاماً في التخفيف من حدة هذه الأمراض، كما أوضح (54) أن (ACTH) يؤثر على النسيج الدهني فيسهل عملية تحليل الدهون وتحويلها إلى أحماض دهنية وبالتالي فإنه من المحتمل أن يكون هذا سبب دور سم النحل في انخفاض الوزن في الأمهات الحوامل وعودته إلى المعدل الطبيعي كما هو في المجموعة الضابطة كردة فعل معاكسة لما يقوم به عقار الكاربيمازول من ضمور للغدة الكظرية وزيادة تخزين الدهون

مما أدى إلى ارتفاع الوزن عن المعدل الطبيعي في الأمهات الحوامل (33)، وأثبت (55) أن سم النحل يقلل من حدوث الجلطات ويؤيد ذلك ما أكدته (56) من أن سم النحل يؤدي إلى نقص مادة البروثرومبين الهامة في حدوث عملية التجلط وبالتالي فإن هذا يؤيد ما تم قوله عن الدور الذي يلعبه سم النحل في تعديل التغيرات التي قام بها عقار الكاربامازول والتي منها حدوث الجلطات الناتجة عن خلل في إنتاج البروثرومبين وزيادة إنتاجه وبالتالي حدوث العديد من الجلطات الدموية (50&51)، مما يؤكد فاعلية سم النحل كعلاج للجلطات الدموية.

شكر خاص

هذا البحث مدعم من مدينة الملك عبد العزيز للعلوم والتقنية KACST بمنحة رقم (أط 14-116) .

References:

- 1- Dittrich R, Beckmann MW, Oppelt PG, Hoffmann I, Lotz L, Kuwert T and Mueller A (2011): Thyroid hormone receptors and reproduction. *J. Reprod. Immunol.*, 90(1):58-66.
- 2- Santin A P and Furlanetto T W (2011): Role of estrogen in thyroid function and growth regulation. *J. Thyroid Res.*, 2011: 1-7.
- 3- Alkafajei A, Amarín Z, Alazaizeh W, Khader Y and Marji M (2012): Prevalence and risk factors for hypothyroidism in Jordanian women: comparison between different reference ranges. *J. East Mediterr. Health*, 18 (2): 132-136.
- 4- Artini P, Uccelli A, Papini F, Simi G, Di Berardino O, Ruggiero M and Cela V (2013) : Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity. *Gynecol. Endocrinol.*, 29(1): 36-41.
- 5- Mansourian A (2010): Thyroid function tests during first-trimester of pregnancy: A Review of Literature. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 13: 664-673
- 6-Fawzy M (2002): Increased risk of fetal anomalies following maternally induced hypothyroidism in female albino rats. Ph.D. Thesis, Faculty of Science, Cairo Univ.
- 7-Patel J, Landers K, Li H, Mortimer RH and Richard K.(2011) : Thyroid hormones and fetal neurological development. *J. Endocrinol* , 209(1) :1-8 .
- 8- Roepke T, King E, Reyna-Neyra A, Paroder M, Purtell K, Koba W, Fine E and Abbott G(2009): Kcne2 deletion uncovers its crucial role in thyroid hormone biosynthesis. *Nature Medicine*, 15: 1186 - 1194.
- 9- Jordi J, Mar A, Marisa R, Mario M, Joan F and Raquel G (2013): Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment. *Epidemiol.*, 24 (1) 150–157.
- 10- Khochtali I, Hamza N, Harzallah O, Hamdi S, Saad J, Golli M and Mahjoub S (2011) : Reversible dilated cardiomyopathy caused by hypothyroidism. *Int. Arch Med.*, 2011:4-20.
- 11- Kota S ,Ranjan P, Kota S, Jammula S, Meher L and Modi K (2012): Primary hypothyroidism: uncommon presentation with reversible dilated cardiomyopathy in young subjects. *J. Endocrinol. Metab.*, 10:440-443.
- 12-Chakraborty G, Magagna-Poveda A, Parratt C, Umans JG, MacLusky N and Scharfman H (2012): Reduced hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in neonatal rats after prenatal exposure to propylthiouracil (PTU). *Endocrinol.*, 153(3):1311-1316.
- 13 -Koenig D , Spreux A, Hiéronimus S, Chichmanian RM, Bastiani F, Fénichel P and Brucker-Davis F (2010): Birth defects observed with maternal carbimazole treatment: Six cases reported to Nice's Pharmacovigilance Center. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 71(6):535-542.
- 14 - De Swiet M (2002): Medical Disorders. *Obst. Practice*, 4thed. Oxford: Blackwell Science.
- 15 - Diav-Citrin O and Ornoy A (2002): Teratogen update: antithyroid drugs methimazole, carbimazole and propylthiouracil. *Teratol.*, 65:38.
- 16- McElbatton P (2002): Teratogenic drugs- part 2. *Adverse Drug Reactions. Bulletin*, 214:819- 822.
- 17- Bowman P, Osborne NJ, Sturley R, Vaidya B.(2012): Carbimazole embryopathy: implications for the choice of antithyroid drugs in pregnancy. *Q.J.M.*, 105(2):189-193.
- 18- Teichfischer P (2010): Investigations about concept and history of apitherapy—a contribution to complementary alternative medicine. *Wurzburg. Medizinhist. Mitt.* , 29:278-313.
- 19- Trindade RA, Kiyohara PK, de Araujo PS and Bueno da Costa MH (2012): PLGA microspheres containing bee venom proteins for preventive immunotherapy. *Int. J. Pharm.*, 423(1):124-33.
- 20- Jo M, Park MH, Kollipara PS, An BJ, Song HS, Han SB, Kim JH, Song MJ and Hong JT

- (2012): Anti-cancer effect of bee venom toxin and melittin in ovarian cancer cells through induction of death receptors and inhibition of JAK2/STAT3 pathway. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 258(1):72-81.
- 21- Ip SW, Chu YL, Yu CS, Chen PY, Ho HC, Yang JS, Huang HY, Chueh FS, Lai TY and Chung JG (2012):** Bee venom induces apoptosis through intracellular Ca²⁺-modulated intrinsic death pathway in human bladder cancer cells. *Int. J. Urol.*, 19(1):61-70.
- 22- Son DJ, Lee JW, Lee YH, Song HS, Lee CK and Hong JT (2007):** Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. *Pharmacol. Ther.*, 115(2):246-270.
- 23- SIU-WAN IP, SHIN-SHIN L, SHUW-YUAN L, JING-PIN L, JAI-SING Y and MENG-LIANG L (2008):** The role of mitochondria in bee venom-induced apoptosis in human breast cancer MCF7 cells. *In vivo*, 22 (2): 237-245.
- 24- Bollinger J, Diraviyam K, Ghomashchi F, Murray D and Gelb M (2004):** Interfacial binding of bee venom secreted phospholipase A2 to membranes occurs predominantly by a nonelectrostatic mechanism. *Biochemistry*, 43(42):13293-13304.
- 25- Raghuraman H and Chattopadhyay A (2004):** Influence of lipid unsaturation on membrane-bound melittin: a fluorescence approach. *Biochem. Biophys. Acta*, 1665(1-2):29-39.
- 26- Choi S, Kang S, Bae C, Cho S and Pak S (2003):** Effect of bee venom treatment in sows with oligosaccharide syndrome postpartum. *Am. J. Chin. Med.*, 31(1):149-155.
- 27- Abu Gabal H, Moamena M and Al Moalla H (2012):** The role of bee venom in ameliorating the physiological changes of carbimazole induced hypothyroidism in pregnant rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 49: 975–985.
- 28- Dombrowski Y, Peric M, Koglin S, Kaymakov N, Schmezer V, Reinholz M, Ruzicka T and Schaubert J (2012):** Honey bee (*Apis mellifera*) venom induces AIM2 inflammasome activation in human keratinocytes. *Allergy*, 67(11):1400-1407.
- 29- Kim H, Kwon Y, Ham T, Roh D, Yoon S, Kang S, Yang I, Han H, Lee H, Beitz A and Lee J (2004):** General pharmacological profiles of bee venom and its water soluble fractions in rodent models. *J. Vet. Sci.*, 5(4):309-318.
- 30- Liu X, Chen D, Xie L and Zhang R (2002):** Effect of honey bee venom on proliferation of K 1735 M₂ mouse melanoma cells *in vitro* and growth of murine B 16 melanomas *in vivo*. *J. Pharmacy and Pharmacol.*, 54: 1083-1089.
- 31- Brunova J, Bruna J, Joubert G and Koning M (2003):** Weight gain in patients after therapy for hyperthyroidism. *S. Afr. Med. J.*, 93(7):515-516.
- 32- Strollo F, Carucci M, Morè G, Marico G, Strollo, M. A. Masini, and S. Gentile (2012):** Free Triiodothyronine and Cholesterol Levels in Euthyroid Elderly T2DM Patients. *Int J Endocrinol.* (PubMed a head of print).
- 33- Dutta P, Bhansali A, Walia R, Khandelwal N, Das S and Masoodi SR (2012):** Weight homeostasis & its modulators in hyperthyroidism before & after treatment with carbimazole. *Indian J. Med. Res.*, 136(2):242-248.
- 34- Jde J, Alvirde-Garcia U, López-Carrasco G, Padilla Mendoza ME, Mehta R, Arellano-Campos O, Choza R, Sauque L, Garay-Sevilla ME, Malacara JM, Gomez-Perez FJ and Aguilar-Salinas CA. (2010):** TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur. J. Endocrinol.*, 163(2):273-278.
- 35- Inuwa IM and Williams MA (2006):** A morphometric study on the endometrium of rat uterus in hypothyroid and thyroxine treated hypothyroid rats. *Ups. J. Med. Sci.*, 11(2):215-225.
- 36- Anne-Maëlle G, Michel P and Pierre S (2003):** Carbimazole-related gastroschisis. *Ann. Pharmacother.*, 37(6):829-831.
- 37- Su P, Huang K, Hao J, Xu Y, Yan S, Li T and Tao F (2011):** Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: A prospective population-based cohort study in China. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96: 3234-3241.
- 38- Comer D and McConnell E (2006):** Hypothyroid associated deafness. *Endocrin. Abstracts*, 12:124-130.
- 39- Ahmed M and Janjua Z (2003):** Effect of hypothyroidism and thyroxine replacement on growth of long bones in prenatally treated albino rats. *J. Pak. Med. Assoc.*, 53(1):18-21.
- 40- Julian B, Grenville F, Jonathan R and Jonathan B (2002):** Choanal atresia: the result of maternal thyrotoxicosis or fetal carbimazole. *Am. J. Med. Genet.*, 111(1):55-56.

- 41- Dugal T, Mcentangart M and Albanese A (2006):** Tri-iodothyronine, how does it get in? What if it goes wrong? *Endocrinol.Abstacts*, 12:135-140.
- 42- Mondal S, Pathak M and Varshney V (2006):** Peripheral plasma thyroid hormone concentrations during pregnancy in black Bengal goats.*Endocrinol.Abstacts*, 12:100-106.
- 43- Nicola F, Ian W, Frances E and Sahar M (2005):** Carbimazole embryopathy: An emerging phenotype.*Am.J.Med. Genetics*, 132: 130-135.
- 44- Martin-Denavit T, Edery P, Plauchu H, Attia –Sopol J, Jaudrant D, Aurand J and Thomas L (2000):** Ectodermal abnormalities associated with methimazole intrauterine exposure . *Am.J.Med. Genet.*, 94:338-340.
- 45- Karlsson F, Axelsson O and Melhus H (2002):** Severe embryopathy and exposure to methimazole in early pregnancy.*J.Clin.Endocrinol. Metab.*, 87:946-949.
- 46-Fang Q,, Giordimaina A, . Dolan D, Camper S, and Mustapha M (2012):** Genetic Background of *Prop1df* Mutants Provides Remarkable Protection against Hypothyroidism-Induced Hearing Impairment.*J .Assoc .Res .Otolaryngol.* 13(2): 173–184.
- 47- Glinoe D (2001):** Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring: evidence and implications. *Horm. Res.*, 55(3):109-114.
- 48- Trentin AG (2006):** Thyroid hormone and astrocyte morphogenesis.*J. Endocrinol.*, 189(2):189-97.
- 49- Kontoleon P, Ilias I ,Koutras D, Kontogiannis D and Papapetrou P (2002):** Successful treatment with carbimazole of a hyperthyroid pregnancy with hepatic impairment after propylthiouracil administration: a case report.*Clin. Exp.Obstet. Gynecol.*, 29(4):304-305.
- 50- Khoo A, Tham L, Lee K and Lim G (2003):** Acute liver failure with concurrent bupropion and carbimazole therapy. *Ann. Pharmacother.*, 37(2):220-223.
- 51- Bux J, Ernest-Schlegel M, Rothe B and Panser C (2000):** Neutropenia and anemia Due to carbimazole-dependent antibodies.*Br.J.Haematol.*, 109(1):243-247.
- 52-Konoplia E , Nikolaevich L ,Sechko L and Glazko L (2000):** The effect of acute external gamma- irradiation and thyroid glands dysfunction on rat reproductive system and frequency of structural mutations in somatic cells of pregnant females and their offsprings.*Radiat.Biol.Radioecol.*,40(1):43- 48.
- 53- Ganong W (2003):** Review of Medical Physiology. 24thed. Appleton and Lange, Norwalk, Connecticut / LOS Altos, California, pp: 421-442.
- 54- Sarwar G and Janjua M (2003) :** Effects of carbimazole on morphology of rat adrenals.*J.Coll.Physicians Surg.Pak.*, 13(2):94-97.
- 55- Krotz F, Riexinger T, Buerkle M , Nithipatikom K ,Gloe T , Sohn H, Campbell E and Pohl U (2004):** Membrane-Potential-Dependent inhibition of platelet adhesion to endothelia cells by epoxyeicosatrienoic acids .*Arterioscler. Thromb.Vasc.Biol.* ,24(3): 595-600.
- 56- Gawlik R, Rymarczyk B and Rogala B (2004):** A rare case of intravascular coagulation after honey bee sting.*J.Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 14(3):250-252.

جدول(1):متوسط معدل الزيادة في أوزان الأمهات الحوامل (جم) (خلال فترات مختلفة من الحمل) في المجموعات المختلفة

سم النحل+ الكاربامازول (مجم3)	سم النحل+ الكاربامازول (مجم2)	المعاملة بسم النحل	المعاملة بالكاربيمازول (مجم3)	المعاملة بالكاربيمازول (مجم2)	الطبيعية (المجموعة التي تم حقنها بالماء	المجموعات
214	218	219	247	255	225	المتوسط
1.167 ± ***	1.500 ± **	2.00 ± *	1.600±***	1.770±***	1.116±	الخطأ القياسي

جدول(2): متوسط وزن الرحم بالأجنة (جم) في اليوم 19 من الحمل للمجموعات المختلفة في أمهات الجرذان الحوامل

المجموعات	الطبيعية (المجموعة التي تم حقنها بالماء المقطر)	المعاملة بالكاربيمازول (مجم2)	المعاملة بالكاربيمازول (مجم3)	المعاملة بسم النحل	سم النحل+ الكاربيمازول (مجم2)	سم النحل+ الكاربيمازول (مجم3)
المتوسط	55.14	43.22	40.15	51.59	50.50	46.55
الخطأ القياسي	2.343±	2.349± ***	1.683 ± ***	1.768 ±	0.667 ± *	1.883 ± ** ☼

جدول(3): متوسط أوزان الأجنة (جم) في اليوم 19 من الحمل للمجموعات المختلفة في أمهات الجرذان الحوامل

المجموعات	الطبيعية (المجموعة التي تم حقنها بالماء المقطر)	المعاملة بالكاربيمازول (مجم2)	المعاملة بالكاربيمازول (مجم3)	المعاملة بسم النحل	سم النحل+ الكاربيمازول (مجم2)	سم النحل+ الكاربيمازول (مجم3)
المتوسط	4.5	2.9	1.8	3.4	3.8	3.3
الخطأ القياسي	0.114±	0.157±***	0.076 ±***	0.153 ±***	0.0458 ±***	0.152 ± *** ☼☼☼

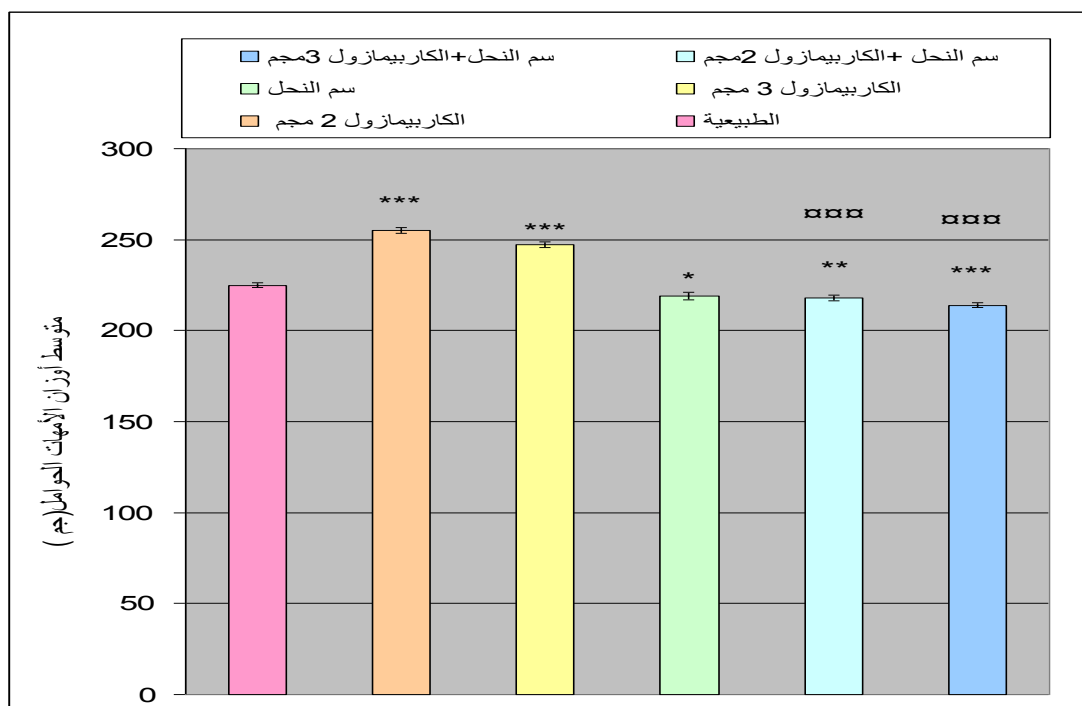
جدول(4): يوضح متوسط أطوال الأجنة (سم) في اليوم 19 من الحمل للمجموعات المختلفة في أمهات الجرذان الحوامل

المجموعات	الطبيعية (المجموعة التي تم حقنها بالماء المقطر)	المعاملة بالكاربيمازول (مجم2)	المعاملة بالكاربيمازول (مجم3)	المعاملة بسم النحل	سم النحل+ الكاربيمازول (مجم2)	سم النحل+ الكاربيمازول (مجم3)
المتوسط	3.9	2.9	1.6	3.4	3.2	3
الخطأ القياسي	0.0221±	0.221 ± ***	0.183 ± ***	*0.144±	* 0.209±	0.235 ±**

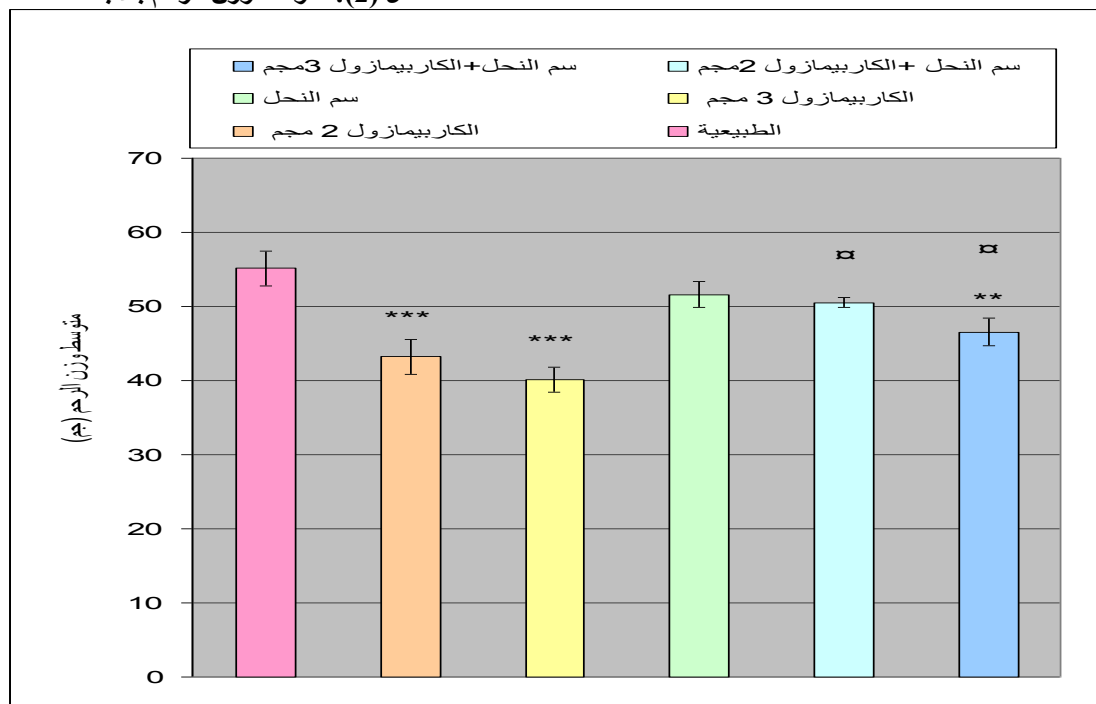
* تعني فرق معنوي $p < 0.05$ ، و ** تعني فر

ق معنوي عالي $p < 0.01$ ، و *** تعني فرق معنوي عالي جداً $p < 0.001$ مقارنة بالمجموعة الطبيعية.
☼ تعني فرق معنوي $p < 0.05$ ، و ☼☼ تعني فرق معنوي عالي $p < 0.01$ ، و ☼☼☼ تعني فرق معنوي عالي جداً $p < 0.001$ مقارنة
بالمجموعتين المعاملتين بالكاربيمازول بجرعته . - عدد الجرذان الحوامل في كل مجموعة 10 جرذان .

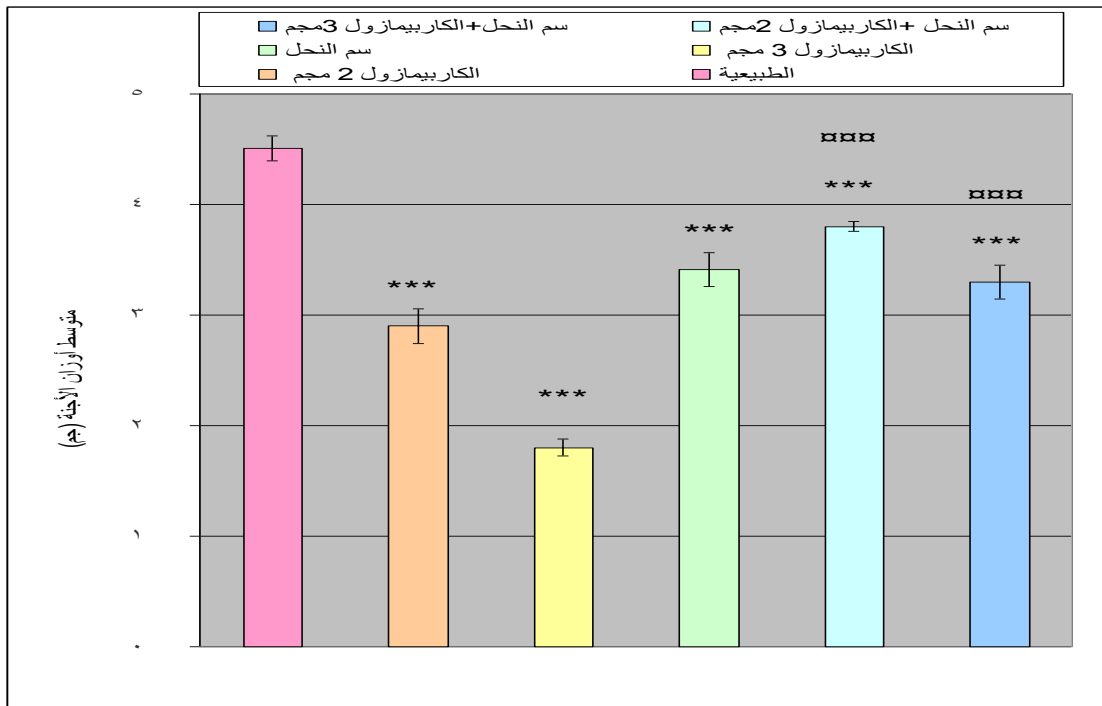
شكل (1): متوسط أوزان الأمهات الحوامل



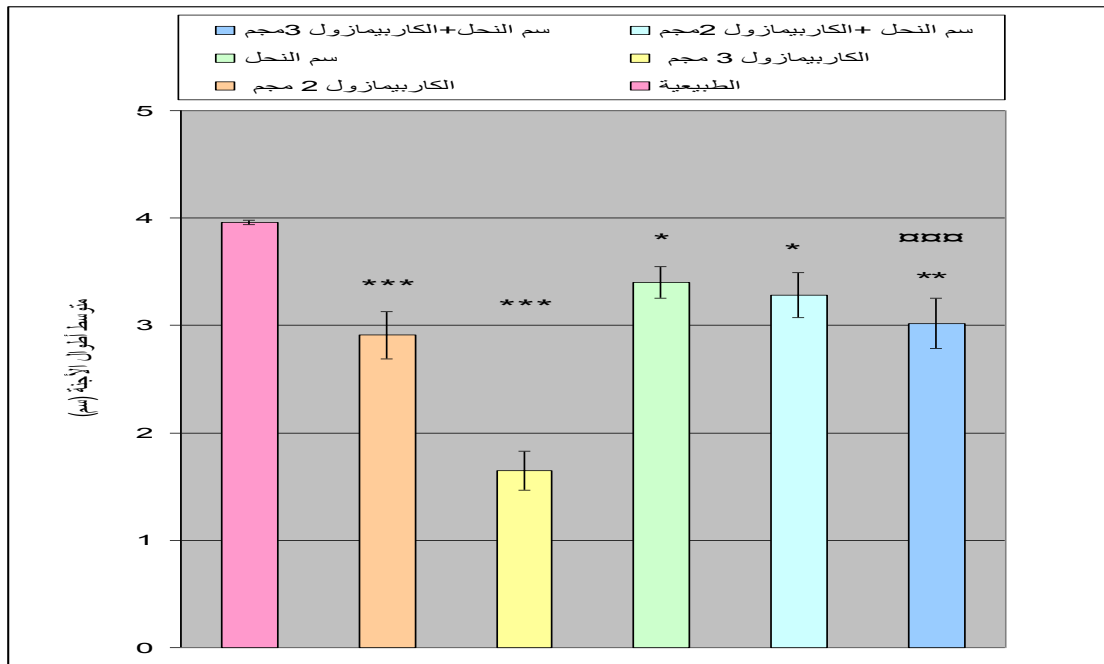
شكل (2): متوسط وزن الرحم بالأجنة

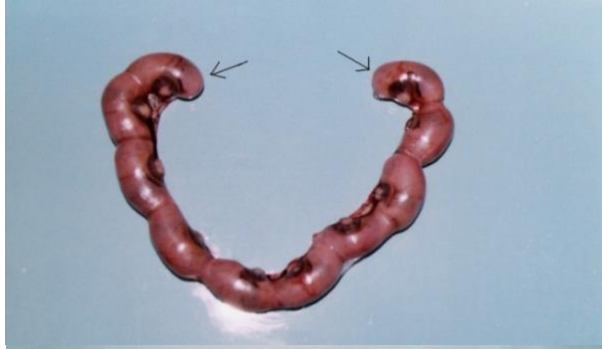


شكل (3): متوسط أوزان الأجنة



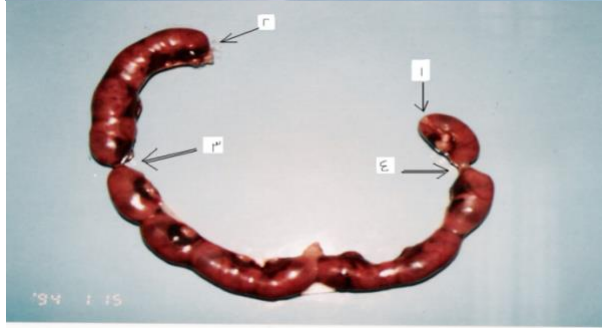
شكل (4): متوسط أطوال الأجنة





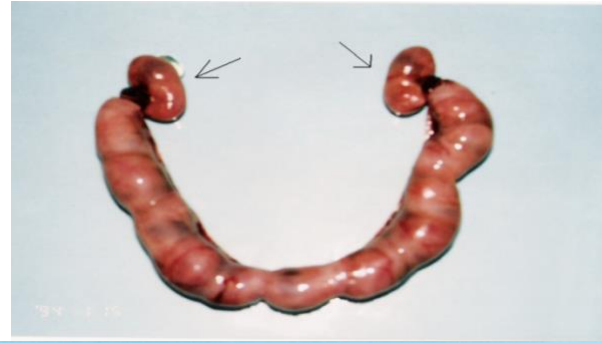
- صور رقم (1):

توضح الشكل الخارجي للرحم الطبيعي في اليوم 19 من الحمل ، حيث يلاحظ تساوي قرني الرحم بهما وكذلك توزيع الأجنة (→).



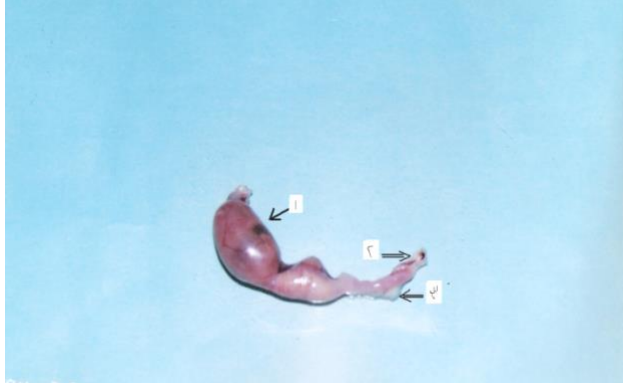
- صورة رقم (2) :

توضح الشكل الخارجي للرحم في اليوم 19 من الحمل في الجرذان المحقونة بالكاربيماتازول بجرعة مقدارها 2مجم /200جم من وزن الجسم يلاحظ عدم تساوي قرني الرحم (→1،2) واعداد الأجنة بهما مع ملاحظة وجود اختناقات في قرني الرحم (→3،4).



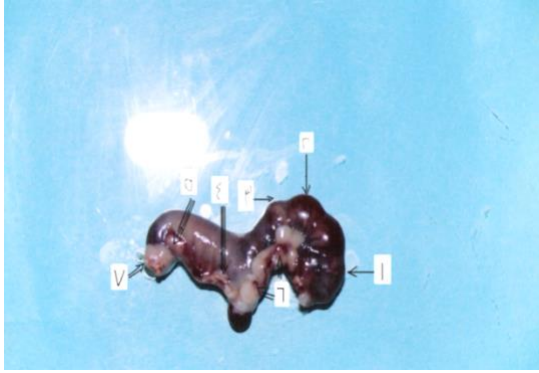
- صورة رقم (3) :

توضح الشكل الخارجي للرحم في اليوم 19 من الحمل في الجرذان المحقونة بالكاربيماتازول بجرعة مقدارها 2مجم /200جم من وزن الجسم ، حيث يلاحظ حدوث حمل خارج الرحم (→).



- صورة رقم (4) :

توضح الشكل الخارجي للرحم في اليوم 19 من الحمل في الجرذان المحقونة بجرعة كاربيماتازول مقدارها 3مجم /200جم من وزن الجسم ، حيث يلاحظ قصر قرني الرحم مع وجود جنين واحد فقط في أحد القرنين (→1) ،ويلاحظ أيضاً وجود أكياس دهنية (→2،3) .



- صورة رقم (5) :-

توضح الشكل الخارجي للرحم في اليوم 19 من الحمل في الجرذان المحقونة بالكاربامازول بجرعة مقدارها 3مجم/200جم من وزن الجسم ، حيث يلاحظ قصر قرني الرحم (1→) ، كما يلاحظ احتوائهما على بقايا أجنة (2،3→) ، كما يلاحظ وجود العديد من الأكياس المائية (4،5→) ، ويلاحظ أيضا وجود العديد من الأكياس الدهنية (6،7→) .



صورة رقم (6) :

توضح الشكل الخارجي للرحم في اليوم 19 من الحمل في الجرذان المحقونة بسم النحل ، حيث يلاحظ أن الشكل الخارجي للرحم مشابه للطبيعي .



- صورة رقم (7) :

توضح الشكل الخارجي للرحم في اليوم 19 من الحمل في الجرذان المحقونة بجرعة كاربامازول مقدارها 2مجم/200جم من وزن الجسم ثم حققت بعد ساعة بسم النحل ، حيث يلاحظ وجود تحسن في الشكل الخارجي للرحم حيث ظهر مشابه للطبيعي .



- صورة رقم (8) :

توضح الشكل الخارجي للرحم في اليوم 19 من الحمل في الجرذان المحقونة بجرعة كاربامازول مقدارها 3مجم/200جم من وزن الجسم ثم حققت بعد ساعة بسم النحل ، حيث يلاحظ وجود تحسن في الشكل الخارجي للرحم حيث ظهر مشابه للطبيعي فيما عدا ظهور بعض الأكياس الدهنية (→) .



- صورة رقم (9)

توضح الشكل الظاهري لأجنة الجرذان في اليوم 19 من الحمل يلاحظ الشكل الظاهري الطبيعي للأجنة في المجموعة الضابطة .



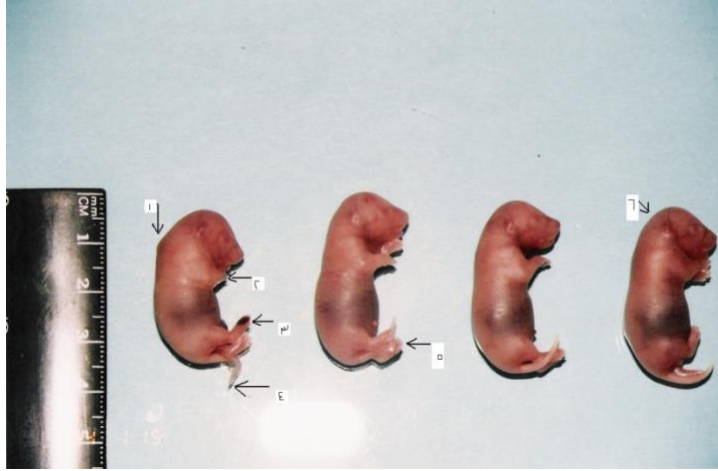
- صورة رقم (10)

توضح الشكل الظاهري لأجنة الجرذان في اليوم 19 من الحمل والتي تم حقنها بسم النحل حيث يلاحظ شكل الأجنة مشابه لأجنة المجموعة الضابطة .



- صورته رقم (11)

توضح الشكل الظاهري لأجنة الجرذان في اليوم 19 من الحمل والمحقونة بجرعة كاربامازول مقدارها 2مجم/200جم من وزن الجسم حيث نلاحظ أن الجلد رقيق وشفاف في معظم الأجنة كما نلاحظ صغر حجم الأجنة، ويلاحظ أيضاً تشوه في منطقة البيز (→1)، انتفاخ في البطن (→2)، وجود جلطات دموية تحت الجلد (→3)، تشوه في الطرف الأمامي (→4)، تشوه الطرف الخلفي والذيل (→5)، وجود استسقاء (→6)، بروز في المخ (→7،9)، جحوظ في العينين (→8) .



- صورة رقم (12)

توضح الشكل الظاهري لأجنة الجرذان في اليوم 19 من الحمل والمحقونة بجرعة كاربامازول مقدارها 2مجم/200جم من وزن الجسم: نلاحظ وجود انحناء في منطقة العمود الفقري (→1)، تشوه الطرف الأمامي (→2)، جلطات دموية تحت الجلد (→3)، تشوه في الذيل (→4)، تشوه في الطرف الخلفي (→5)، تشوه في الأذن (→6).



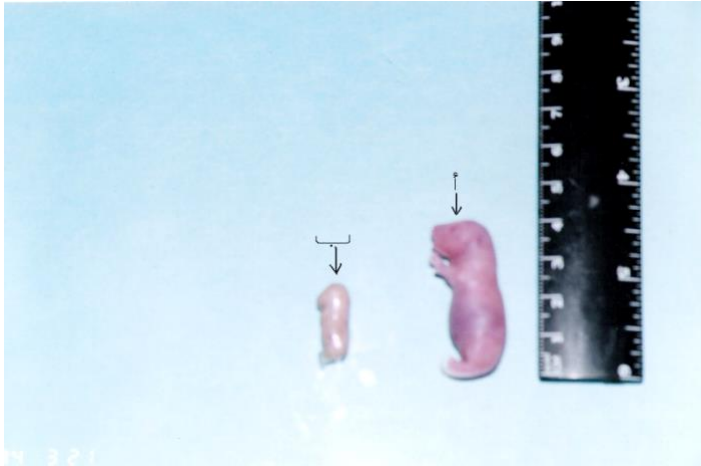
صورة رقم (13)

توضح الشكل الظاهري لأجنة الجرذان في اليوم 19 من الحمل والمحقونة بجرعة كاربامازول مقدارها 2مجم/200جم من وزن الجسم: يلاحظ أن الجلد رقيق وشفاف في معظم الأجنة، ويلاحظ تشوه في الذيل (→1،6)، جلطات دموية تحت الجلد (→2،7)، استسقاء واضح في البطن (→3) تشوه في الأذن (→4)، تشوه في الطرف الأمامي (→5)، تشوه في الطرف الخلفي (→7)، ظهور الشفاه الأرنبية (→8).



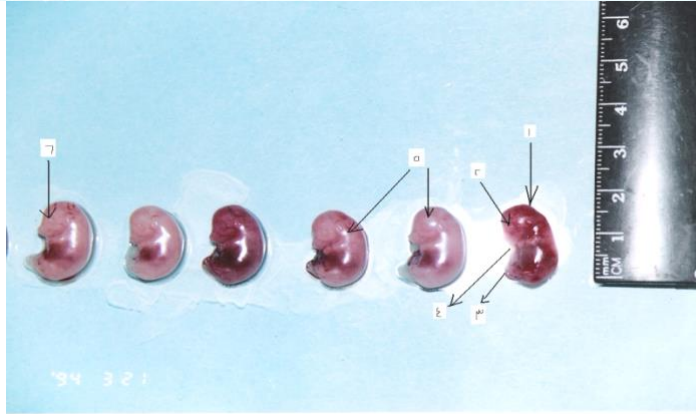
- صورة رقم (14)

توضح الشكل الظاهري لأجنة الجرذان في اليوم 19 من الحمل والمحقونة بجرعة كاربامازول مقدارها 3مجم/200جم من وزن الجسم: يلاحظ ظهور العديد من بقايا الأجنة.



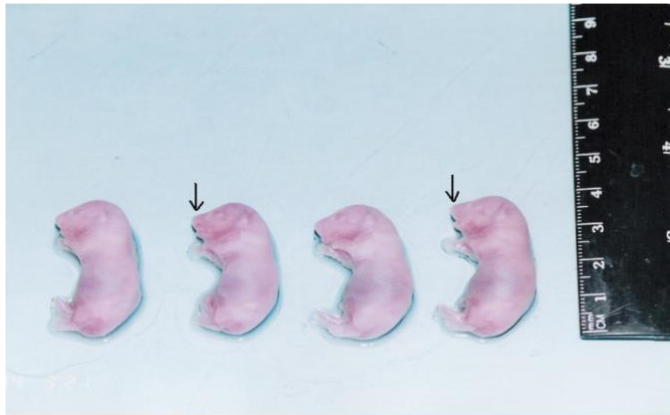
صورة رقم (15)

توضح الشكل الظاهري لأجنة الجرذان في اليوم 19 من الحمل والمحقونة بجرعة كاربيماتازول مقدارها 3مجم/200جم من وزن الجسم حيث يلاحظ:
أ-الجلد شفاف ، الشفاه الأرنبية ، انتفاخ في البطن ، تشوه الأطراف ، تشوه الذيل.
ب-بقايا جنين.



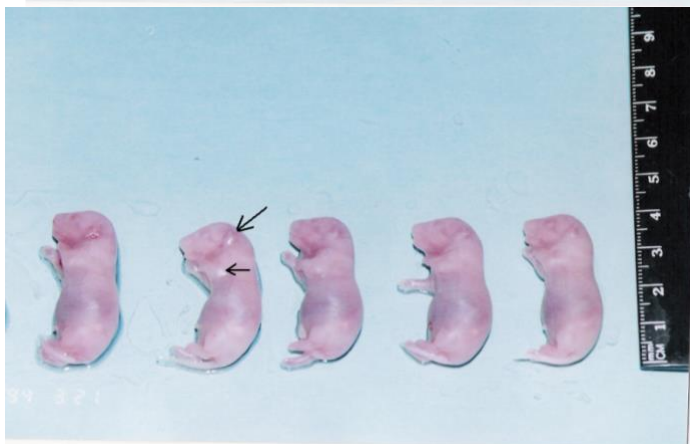
صورة رقم (16)

توضح الشكل الظاهري لأجنة الجرذان في اليوم 19 من الحمل والمحقونة بجرعة كاربيماتازول مقدارها 3مجم/200جم من وزن الجسم :
يلاحظ صغر حجم الأجنة ، الجلد شفاف في معظم الأجنة، كما يلاحظ تشوه الرأس(→1) جحوظ في العينين (→2،6) ، تشوه الطرف الخلفي والذيل (→3) ، تشوه الطرف الأمامي (→4) ، استسقاء (→5) .



- صورة رقم (17)

توضح الشكل الظاهري لأجنة الجرذان في اليوم 19 من الحمل والتي تم حقنها بجرعة كاربيماتازول مقدارها 2مجم/200جم من وزن الجسم ثم حقنت بعد ساعة بسم النحل :
يلاحظ حدوث تحسن في الشكل الظاهري للأجنة باستثناء وجود الشفاه الأرنبية في بعض الأجنة .



- صورة رقم (18)

توضح الشكل الظاهري لأجنة الجرذان في اليوم 19 من الحمل والتي تم حقنها بجرعة كاربيماتازول مقدارها 3مجم/200جم من وزن الجسم ثم حقنت بعد ساعة بسم النحل: يلاحظ حدوث تحسن في الشكل الظاهري للأجنة باستثناء وجود استسقاء في بعض الأجنة .